



Espacenet

Bibliographic data: JP 55108815 (A)

ACTIVE SUBSTANCE DROPPING MEDICINE AND ITS MANUFACTURE

Publication date: 1980-08-21
Inventor(s): GIYUNTAA FUOSU; PEEKUU GURUUBAA ±
Applicant(s): THOMAE GMBH DR K ±
Classification:
 - **international:** A61J3/00; A61J3/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/50; B41J3/407; (IPC1-7): A61K9/16; A61K9/50
 - **European:** A61J3/00; A61K9/20P; B41J3/407D
Application number: JP19790147603 19791114
Priority number(s): DE19782849494 19781115
Also published as:
 • JP 2048524 (B)
 • JP 1639610 (C)
 • EP 0011268 (A1)
 • EP 0011268 (B1)
 • US RE31764 (E)
 • more

Cited documents: JP40004949 (A) JP52025015 (A) View all

Abstract not available for JP 55108815 (A)

Abstract of corresponding document: EP 0011268 (A1)

Arzneimittelformen, die mit einem flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoff in Form von diskreten Tröpfchen (5) von definiertem Volumen bepunktet sind. Das Aufpunkten des Wirkstoffes auf die Arzneiformen geschieht mittels piezoelektrischer Dosiersysteme (1) oder unter Verwendung eines Hochdruckbepunktungssystems, bei welchem ein Flüssigkeitsstrahl unter hohem Druck durch eine Düse in Tröpfchen aufgebrochen wird, die Tröpfchen elektrisch aufgeladen und elektrostatisch in Richtung auf die Arzneiformen abgelenkt werden.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23.1; 92p



Notice

This automatic translation cannot guarantee full intelligibility, completeness and accuracy. [Terms of use](#), [Legal notice](#).

Abstract EP0011268

Drug forms with a liquid, dissolved or suspended drug in the form of discrete droplets (5) points are awarded are of a defined volume. The field points of the active ingredient in the dosage forms is done using piezoelectric dispensing (1) or using a Hochdruckbepunktungssystem in which a liquid jet is broken under high pressure through a nozzle into droplets, the droplets are electrically charged and are electrostatically deflected in the direction of the dosage forms.

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—108815

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/16
9/50

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
7057—4C

④ 公開 昭和55年(1980)8月21日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 活性物質点滴製剤およびその製造方法

② 特 願 昭54—147603

② 出 願 昭54(1979)11月14日

優先権主張 ③ 1978年11月15日 ③ 西ドイツ
(DE) ④ P 2849494.2

⑦ 発 明 者 ギュンター・フオス
ドイツ連邦共和国ディーセン・
ジーゲルスターデル10

⑦ 発 明 者 ペークー・グルーバー
ドイツ連邦共和国ビベラツハ1
ヴェタークレウツストラッセ36
⑩ 出 願 人 ドクトル・カール・トーマー・
ゲゼルシャフト・ミット・ベシ
ユレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国ビベラツハ・
アン・デル・リス(番地なし)

⑭ 代 理 人 弁理士 浅村皓 外 4 名

明細書の浄書(内容に変更なし)
明 細 書

1. 発明の名称

活性物質点滴製剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を特定容量の個別小滴の形で、特定量、医薬用担体上に点滴することを特徴とする固体制剤の製造方法
- (2) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を、錠剤または中心錠に圧縮する前の顆粒に点滴する特許請求の範囲第1項記載の製造方法
- (3) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を、圧縮操作を施して得られた整型体上に点滴する特許請求の範囲第1項記載の製造方法
- (4) 医薬用担体に、連続的に順次またはそれに近い様式で、液体に溶解または懸濁させた活性物質を点滴する特許請求の範囲第1項記載の製造方法
- (5) 液状に溶解または懸濁させた活性物質をカプセル充填機内でまだシールされていないカプセ

ルの粉床に点滴する特許請求の範囲第1項記載の製造方法

- (6) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を平坦な活性物質担体上に所望の幾何学的配置に点滴する特許請求の範囲第1項記載の製造方法
- (7) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を平坦な活性物質担体上の特定傾斜に互いに異なる用量で点滴する特許請求の範囲第1項および第6項記載の製造方法
- (8) 液体に溶解または懸濁させた活性物質を着色料と混合し、医薬用担体上にコードまたは文字を形成させるように点滴する特許請求の範囲第1項、第6項および第7項記載の製造方法
- (9) 点滴はピエゾ電気調合系で行う特許請求の範囲第1項ないし第8項記載の製造方法
- (10) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を高圧下、ノズルで特定容量の個別小滴に分割し、ついでこの小滴を電氣的に荷電させ、静電氣的に誘導する方法で医薬用担体の方向に偏向させる特許請求の範囲第1項ないし第8項記載の製造方法

法

- (1) 液状に溶解または懸濁させた活性物質を、特定容量の個別小滴の形で、特定量、医薬用担体上に点滴することを特徴とした医薬組成物

3. 発明の詳細な説明

本発明は活性物質を点滴した製剤およびその製造方法に関する。この製剤は液状に溶解または懸濁させた活性物質を適当な医薬用担体上に調合点滴することにより製造される。

製薬業界では、この数年間、強力な研究の推進により、ますます作用の強い活性物質が発見されるようになってきた。過去に開発された多くの活性物質は μ の範囲（通常用量1錠中約20ないし150 μ 程度）で用いられていたのに対し、1錠中の含量が数 μ でなければならないような活性物質が発見されるようになってきた。この種の活性物質は製剤化する場合、他の整型体の量に比して著しく小量を用いなければならないので、操作に困難を伴う。全整型体中への活性物質の十分均一な分散は、混合によつては達成できない。たとえば米

国の市場に出回っているジギトキシン錠の調査では、1錠中のジギトシンの表示含量に対して±50%までの偏差がみられている。

従来法では活性物質を顆粒中に均一に分散させねばならず、その間、低用量活性物質では、広範な安全への注意が必要であつた。たとえば作業員の保護の問題がある。しかも工場における操作は、混合、顆粒化、磨砕または微粉化などが避けられない。その上、低用量活性物質を含む錠剤の打錠に際しては、回避し得ない凝結作用により、活性物質の溶解度、ひいては体内での吸収性に悪影響が現れる。投与量がきわめて低い錠剤またはコーティング錠中心錠の製造に際しては、この活性物質の正確な調合がとくに重要である。しかしながら、この要求される正確な調合は、従来法では不可能な場合が多い。

本発明は、液状に溶解または懸濁させた活性物質を、特定容量の個別小滴の形で、特定量、医薬用担体上に点滴することにより、活性物質が医薬用担体上にきわめて正確に調合されることを発見

3

し、完成されたものである。点滴はたとえば、管状または板状のピエゾ電気調合系によつて実施することができる。しかしながら、液状に溶解または懸濁させた活性物質が細いノズル中を通過する間に高圧をかけて特定容量の個別小滴に分割させ、各小滴を電氣的に荷電させ、静電氣的に医薬用担体に向けて偏向させる方法をとることもできる。

液状に溶解または懸濁させた活性物質を医薬用担体上に点滴するのに適した系としては、たとえば1個または複数個組合せた導管部よりなり、管状のピエゾ電気発振器が各導管部の断面を同心的に取り囲んでいる系を挙げることができる。電場を与えるのに用いられる電極は、管状ピエゾ電気発振器上に設置した伝導板たとえば銀板である。導管の出口開口はノズル型に作られ、各開口は医薬用担体上の特定領域に、液状に溶解または懸濁された活性物質の特定容量の小滴1個または特定数を点滴できるように整列されている。各導管はその入口側では共通の分配板に接合し、これが供給部に接合し、ここから液状に溶解または懸濁さ

5

4

せた活性物質が供給される。（第1図参照）。

ノズル導管における液体または懸濁液の逆流は、たとえばノズル導管が出口開口に向かつて細くなっていることにより防止できる。ピエゾ電気発振器たとえばピエゾセラミック体が特定の電場の適用により弾性変形を受ける性質により、管状ピエゾ電気発振器中に液体に向かう衝撃波が生じる。それに同期した圧力増加が活性物質のきわめて少量を裂片状に出口開口から発射させる。この液体の裂片は出口開口を離れたのちには球状を呈するものと考えられる。導管の直径は中央部分では約1 μ とするのが有利で、個々の導管はその出口開口部で細くなる。出口開口の直径はたとえば0.1 μ とする。

供給部は出口開口よりも低く位置させ、この関係が真空系を形成する。高低により導管内に静的真空が生じ、これが毛細管作用とあいまって電場が適用された導管内に瞬間的な過補償を生じさせる。

ピエゾ電気発振器に取り囲まれた導管は、発振

6

器の前部または後部で適宜屈曲させてもよい。この態様は活性物質調合系の空間条件、たとえば打錠機への適合を良好にする。しかしまた、導管をピエゾ電気発振器の後部位置で2個以上の導管に分枝させて、1個のピエゾ電気発振器が別個の出口開口につながる数個の導管に作用するように構成することもできる。

出口開口は、たとえばガラスまたは金属板に設けた孔であつてよい。導管がガラス毛细管で構成されている場合には、出口開口はガラス管の末端を引き出して形成させてもよい。

液体または懸濁液活性成分を点滴するための他の有利な態様には、ピエゾ電気の原理で作動するプレート型平面トランスジューサーを使用する方法があり、これは好ましくは分配室内で導管入口上部において同心的に適合される。この場合も細くなつた出口開口を導管の末端に設ける。好ましい態様においては、ピエゾ電気板は分配室内で、縦に通る導管に対し、水平かつ同心的に置かれる。ピエゾ電気板はこの室内または室の上部で、液体

または懸濁液活性物質を受けて位置する。この場合も数個の導管が共通の室から出て、一方この室は共通の液体供給部に結合させることができる。すなわち、1個の板状発振器(ピエゾ電気板)は同一の分配器に結合した数個の導管中に同時に圧力を生じさせる。

さらに、構造を単純化した有利な態様としては、強力な衝撃を出す平板状発振器を分配室内に置き、この室内から出る導管はその末端において、間隔を置いて種々の任意の配列をもつた数個のノズルに結合する。このような配置をとることにより、ピエゾ発振器によつて発生した1回の衝撃から、医薬用整型体の表面への点滴が達成できる(第2a、b、c図参照)。

ピエゾ電気トランスジューサーにより生じた小滴を医薬用担体の所望の表面に導くためには、多くの場合、この小滴が出口開口を離れたのち電圧をかけて荷電させ、ついでその進路を静電氣的偏向によつて調整する方法をとるのが有利である。この調整は常法により、たとえばブラウン管内の

7

防磁線偏向の原理に従つて実施できる。

活性物質液体または懸濁液が調整に従つて開閉する発振器またはトランスジューサーに圧力で供給されるならば、ピエゾセラミック体はバルブとして使用することもできる。たとえば、スリット型開口が加圧下にある液を含む導管内で瞬間的に開き、充填材料がこの開口を適つて水滴状になつて輸送される方式を選択することもできる。この開口部はバルブとして加圧下にある空間を遮断して発振器自体の中に設けられてもよいし、また発振器と導管壁を形成する材料との間のすき間に設けられてもよい。この操作は逆に行うことも可能で、発振器が加圧下にある空間を遮断する方式を選んでよい。

点滴される小滴はいわゆる高圧法で発生させてもよい。高圧法の場合、活性物質液体または懸濁液は1個または2個以上の細いノズルを通して高圧で押しつけられる。高圧はたとえばポンプで発生させる。ノズルを離れるとすぐに液体は均一な大きさの微小小滴に分割され、これは次に荷電電

8

極で荷電される。電荷をもつた小滴は電磁的にまたは静電氣的に、医薬用担体の所望の点に偏向される(第3図参照)。

上述の高圧系で発生させた小滴の径は、たとえば20 μm である。

使用上好ましい活性物質調合系は、マイクロポンプ系ともいうことができ、管状または板状ピエゾ発振器で作動する。たとえば100V、持続20マイクロ秒の電圧パルスを与えると、速度約4 m/秒で著しく一定な重量たとえば0.8 μg (0.0008 g)の小滴が発射される。電氣的調節により、小滴の発射回数は1秒につき1ないし50,000滴とすることができ、1秒に3,000滴程度とすることが好ましい。

調整量は以下のパラメーターにより調整できる。

- ノズル導管の出口開口の直径
- ピエゾ発振器にかける電圧
- 小滴の発射回数
- ノズル導管の数

9

10

- e) 使用する管状または板状発振器のストローク強度
- f) 溶液または懸濁液中の活性物質濃度
- g) 単位医薬用担体に対する活性物質点滴数

第1図ないし第3図は、液状に溶解または懸濁させた活性物質を医薬用担体に点滴するために使用できる装置いくつかを模式的かつ例示的に示したものである。

第1図は点滴系の横断面を模式的に示した図であり、ピエゾ電気トランスジューサー1はそれぞれ1個のノズル導管8を取り囲み、このノズル導管の末端は細管部7を形成する。各細管部7は出口ノズル板6の対応する開口を与え、細管部7によつて形成されたノズルと出口板6の開口から、この装置が運転されたとき、液体の小滴5が発射される。ノズル導管8は細い液体通路9を辿つて液体室2に結合している。この分配室2は排液部10を有し、また迂過板4を辿つて液体供給部3と接続している。ピエゾ電気トランスジューサーの電氣的調節は回路11によつて行われる。

11

21に戻される。

活性物質を医薬用担体上に調合して適用できることから、以下の可能性が生じてくる。すなわち、錠剤の製造の場合、担体顆粒を用い、これを常法により、顆粒充填皿から型に一定量ずつ送る。充填部を過ぎたら直ちに、活性物質の液体を顆粒上に点滴する。この場合、強力なストロークの平板状発振器を使用し、ノズル開口の数を型の表面の形状および大きさに合わせれば、所望量の活性物質が、たとえば1回のストロークで分配的に点滴できる。

型に入れられた顆粒の表面への均一な点滴は、一列に配列されたマイクロポンプを、活性物質液体が通過して行く顆粒表面のちようど上にきたときだけ活性物質の発射を行うように電氣的に調節する方法でも達成できる。

しかしながら、上述の点滴系は、最終的整型体が型から放出される直前にある錠剤の時点で作動させてもよい。すなわち液体活性物質は最終整型体に直接点滴される。また、この2種の点滴系に

第2a図、第2b図および第2c図は、ピエゾ電気の原理で作動するトランスジューサーをもつた装置における各種構造の点滴部の断面図である。この場合、平板状ピエゾ電気トランスジューサー1は回路11によつて電氣的調節を受ける。平板状ピエゾ電気トランスジューサーは液体室12内に位置し、液体室は液体導管13により供給室に接続している。液体室12から1個または2個以上のノズル導管18が発し、その細管部17は出口ノズル板6に終わっている。5は放出された液体の小滴を示す。

第3図はいわゆる高圧法による点滴系の模式的断面図である。液体供給部21から液体が、ポンプ22により迂過板23を通つてノズル24中に圧入される。ノズル24で放出された液体ジェット27は小滴28に分割され、小滴荷電環25で荷電され、偏向板26により電場内で偏向される。偏向された液体小滴29は医薬用担体に点滴される。残部的小滴29は吸引電極100によつて取り込まれ、集められ、通路110を経由して容器

12

による活性物質担体の点滴は、打錠機の外部に設けた上述の調合系の前を完成したプラスボ活性物質担体が動いて行くときに行つてもよい。すなわち、整型体を取り出し、連続して点滴系の前を通過させ、点滴操作はたとえば光電管によつて開始させる。上述の調合系をカプセル充填機に附属させることも、もちろん可能である。

平面、凹面または凸面をもつた活性物質担体、たとえば扁球の場合、各マイクロポンプを、活性物質担体表面に幾何的パターンが生じるように調整することもできる。活性物質溶液を着色しておけば、活性物質の調合と同時に、接触しないで担体表面にコードまたは表示を入れることができる。調合操作は接触しないで進むので、活性物質担体表面の実際の形状は無関係で、この表面は、たとえば凸面でも凹面でも、また全く不規則であつてもよい。着色活性物質溶液の使用によるその他の利点もある。調合の完全さを自動読み取り装置(たとえばスキャナー)によつてチェックすることもできる。

14

13

供給される小滴は、もちろん電気計数器によつても検査できる。活性物質は一般に、生理的に無害の溶媒たとえば水、グリセリン、グリコールまたはアルコール類、たとえばエタノールに溶解させる。活性物質をボールミルで微粉化し、懸濁剤に懸濁してもよい。

上述の点滴系では、活性物質溶液または懸濁液の小滴が正確に同一サイズ、同一重量、活性物質担体に輸送される。1回の点滴作動で適用される小滴数が電氣的調節によつて、所望により各ノズルごとに正確に電氣的に調節され、溶液または懸濁液中の活性物質はきわめて正確に調合することが可能だからである。各点滴の作動は、もちろん打錠機のスPEEDと同調させる。そのためには、型を走査する光電管などにより対応するシグナルを発生させ、これを調節装置に送り込む。

ある種の医薬剤型の製造にきわめて有利なことは、この方法によれば、とくに平坦な活性物質担体に小滴を導けるので、個々の領域に特定濃度の医薬を調合できるということである。この場合、

15

錠 剤

乳 剤	75 mg
トウモロコシデンプン	125 mg
第2リン酸カルシウム	40 mg
可溶性デンプン	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg
コロイド状ケイ酸	3 mg
	<hr/> 250 mg

上記混合物の一部を可溶性デンプンの水溶液でかたくこね、篩を用いて常法により顆粒化する。顆粒を残部の賦形剤と混合して、1錠重量250mgの錠剤に打錠する。導管上部の室内に設けた平面状発振器により、導管末端のノズルの縁から（溶解した）活性物質（たとえばクロニジン塩酸塩含水エタノール溶液）を0.06mgの用量で、加圧室からの発射の瞬間に錠剤上に点滴させる。20個の錠剤について活性物質の定量を行つたところ、すべての値が分析方法の公差（±0.5%）内にあつた。

17

濃度を担体ごとに互いに一定の比になるように変えることもできる。

医薬用担体の調合点滴法により、慣用方法では従来不可能であつた活性物質の正確な調合が可能となつた。プラセボ錠またはコーティング錠を使用する場合、プラセボ活性物質担体は安価な原料から、大規模生産が可能で経済的である。プラセボ錠やコーティング錠に代えて、平坦な医薬用担体たとえば扁球、ゼラチン板または吸着材担体を使用することもできる。これらの担体は慣用の製剤化方法では経済的かつ正確には薬剤負荷がでなかつたものである。上述の担体を採用すれば、混合、顆粒化、乾燥および顆粒の圧縮など高価につく操作が省略できる。機械の必要性、したがつて生産面積が低下し、最終製品のコストは安価になる。

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、これは本発明を例示するものであつて、本発明を限定するものではない。

例 1

16

例 2

食べられる医薬用担体を12個の管状ピエゾ発振器を附した調合系で印刷した。製品名、用量、服用時よりなるラベルは250個の点で構成されている（1文字について約20個）。小滴1個の重量は約 $1\tau = 0.0001\text{mg}$ である。活性物質インキの濃度は、ラベルが正確に $100\tau = 0.1\text{mg}$ の活性物質を含むように調節した。この調合系は1秒間に300文字の速さで作動し、活性物質小滴の発射数は1秒間に3,000個である。

例 3

乳糖、トウモロコシデンプンおよび微結晶セルロースから製造した9mmプラセボ錠を、別個の装置とした点滴部の前を1秒1mmの一定速度で通過させる。点滴部は強力な平面ピエゾ電気発振器より構成される。100個のノズル導管が円形に配列され、したがつて錠剤の全表面に均一に点滴が行われる。薬剤の適用は1ミリセカンドで完了する。この間に、平面状ピエゾ発振器は5ストローク作動し、20%活性物質懸濁液、計5mgが与え

18

られる。

20個の錠剤についてそれぞれ活性物質を定量したところ、すべての値が分析方法の公差(±1%)内にあつた。1時間に約200,000錠が活性物質で点滴できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図ないし第3図は本発明の製剤を製造するにあつて使用できる装置の例を模式的に示した図であり、第1図は点滴系の横断面の模式図で1はピエゾ電気トランスジューサー、2は液体分配室、3は液体供給部、4は濾過板、5は発射された液体小滴、6は出口ノズル板、7は細管部、8はノズル導管、9は液体通路、10は排液溝、11は調節回路である。第2a図、第2b図および第2c図は各種構造の点滴部を例示する断面図であつて、12は液体分配室、13は液体導管、17は細管部、18はノズル導管である(他は第1図の場合に同じ)。第3図は高圧法による点滴系の模式的断面図であり、21は供給容器、22はポンプ、23は濾過板、24はノズル、25は

特開 昭55-108815(6)

小滴荷電板、26は偏向板、27は放出された液体ジェット、28は小滴、29は偏向された液体小滴、100は吸引電極、110は液体通路である。

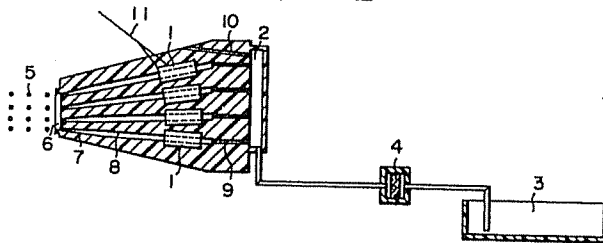
代理人 浅 村 皓

19

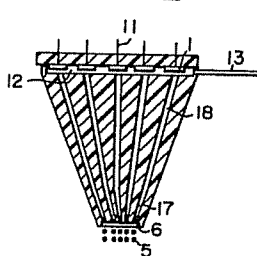
20

図面の浄書(内容に変更なし)

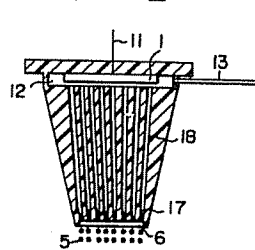
第1図



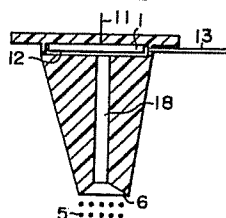
第2a図



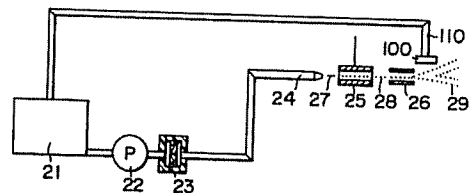
第2b図



第2c図



第3図



手続補正書 (自発)

昭和54年12月28日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和54年特許願第 147603 号

2. 発明の名称

活性物質点滴製剤およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 ドクトル・カール トーマー ゲゼルシャフト
氏名 ミット ベシユレンクテル ハフツング
(名称)

4. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大寺ビルディング331
電話 (211) 3651 (代表)
氏名 (6669) 浅村 皓

5. 補正命令の日付

昭和 年 月 日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明細書

8. 補正の内容

別紙のとおり
明細書の浄書 (内容に変更なし)



手続補正書 (方式)

昭和55年3月19日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和54年特許願第 147603 号

2. 発明の名称

活性物質点滴製剤およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 ドクトル・カール トーマー ゲゼルシャフト
氏名 ミット ベシユレンクテル ハフツング
(名称)

4. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大寺ビルディング331
電話 (211) 3651 (代表)
氏名 (6669) 浅村 皓

5. 補正命令の日付

昭和55年2月26日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

図面の浄書 (内容に変更なし)

8. 補正の内容

別紙のとおり

